

选择性 5-羟色胺 1F 受体激动剂 lasmiditan

金玉洁¹, 杨宪伟², 解学星¹, 田红¹, 崔艳丽^{1*}

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 山东鲁抗医药股份有限公司, 山东 济宁 272021

摘要: 随着生活节奏的加快, 偏头痛的发病率呈逐渐增加的趋势。目前用于治疗偏头痛的药物主要为曲坦类药物, 但由于该类药会使血管收缩, 因此对于心脑血管和周围血管疾病患者禁用。曲坦类药物对中重度头痛患者的疗效显著降低。因此, 迫切需要开发新的急性期治疗药物。lasmiditan 是一种非曲坦类的 5-HT_{1F} 受体激动剂, 多项临床试验研究表明其具有良好的有效性和安全性。主要从 lasmiditan 的药物概况、相关背景、合成路线、药理作用、临床研究和安全性等方面进行介绍。

关键词: lasmiditan; 曲坦类药物; 5-HT_{1F} 受体激动剂; 偏头痛

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)08-1300-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.042

A selective 5-hydroxytryptamine_{1F} receptor agonist: lasmiditan

JIN Yu-jie¹, YANG Xian-wei², XIE Xue-xing¹, TIAN Hong¹, CUI Yan-li¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Shandong Lukang Pharmaceutical Co., Ltd., Jining 272021, China

Abstract: With the accelerated pace of life, the incidence of migraine was gradually increasing. Currently, drugs mainly used in treatment of migraine are triptans. While triptans can constrict blood vessels, they are prohibited for patients with cardiovascular and peripheral vascular diseases. And triptans have lower efficacy for moderate and severe patients. Therefore, it is necessary to find a novel therapeutic drug. lasmiditan is a selective 5-HT_{1F} receptor agonist, and many clinical studies show that lasmiditan has a good effectiveness and safety. The drug situation, background, route of synthesis, pharmacological action, clinical trials researches, and safety of lasmiditan are reviewed in this paper.

Key words: lasmiditan; triptans; 5-HT_{1F} receptor agonist; migraine

1 药物概况

通用名: lasmiditan

别名: COL-144、LY-573144

化学名: 2,4,6-三氟-N-[6-[(1-甲基-4-哌啶基)羰基]-2-吡啶基]苯甲酰胺

CAS: 439239-90-4

分子式: C₁₉H₁₈F₃N₃O₂

相对分子质量: 377.36

结构见图 1

原研公司: 礼来公司

药理分类: 选择性 5-羟色胺 1F (5-HT_{1F}) 受体激动剂

适应症: 偏头痛

目前阶段: III期临床

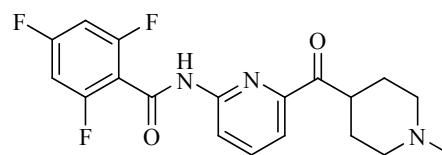


图 1 lasmiditan 的结构

Fig. 1 Structure of lasmiditan

收稿日期: 2016-06-16

作者简介: 金玉洁, 主要从事医药信息研究工作。E-mail: jinyj@tjipr.com

*通信作者 崔艳丽 (1988—), 女, 药物化学专业。Tel: (022)23006823 E-mail: cuiyl@tjipr.com

给药途径：口服、静脉给药

2 相关背景

偏头痛是一类发作性且常为单侧的搏动性头痛，常伴有恶心、呕吐，是神经内科常见的疾病之一^[1]。在美国，偏头痛造成的社会经济负担为10~17亿美元。在我国也有大量患者因偏头痛而影响工作、学习和生活。其发病机制复杂多样，主要有血管源学说、三叉神经血管学说、神经源学说、生化因素和遗传因素。目前用于治疗偏头痛的药物主要为曲坦类药物，但由于曲坦类药物会使血管收缩，因此对于心脑血管和周围血管疾病患者禁用。此外，40%~70%的偏头痛患者对曲坦类药物治疗疗效较差，1/3初始治疗有效的患者也会经常遇到头痛复发的情况，曲坦类药物对中重度头痛患者的疗效显著降低。因此，迫切需要开发新的急性期治疗药物。

lasmiditan是由礼来公司转让、目前正由CoLucid制药公司开发的一种非曲坦类的5-HT_{1F}受体激动剂。5-HT_{1F}受体主要表达于脑部、子宫和肠系膜，也存在于三叉神经节、三叉神经尾核和大脑血管等三叉神经脉管系统中各部分以及新大脑皮层、小脑及海马。与其他5-HT受体一样，5-HT_{1F}受体不仅表达在神经元，也可表达于神经胶质细胞。突触前5-HT_{1F}受体的激活可抑制降钙素基因相关肽的释放，并阻滞三叉神经尾核内神经元信号传导，从而产生抗偏头痛作用^[2]。研究显示lasmiditan可抑制由三叉神经节刺激诱导的血浆蛋白渗出，并可抑制三叉神经脊束核尾侧亚核细胞的激活。临床研究表明lasmiditan无血管收缩作用（尤其在冠状动脉），并可提高对患有心血管疾病、不能耐受曲坦类药物及老年偏头痛患者的疗效^[3]。

3 合成路线^[4]

将2-氯吡啶加入到正丁基锂与2-二甲基氨基-乙醇的己烷溶液中，搅拌1 h，然后加入1-甲基-哌啶-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺的己烷溶液，并搅拌1 h，柱色谱分离得到化合物1。将化合物1、二苯甲酮亚胺、三(二亚苄基丙酮)-二钯(0) (Pd₂(dba)₃)、外消旋2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)和叔丁醇钠在甲苯中加热回流2 h，柱色谱分离得到二甲苯亚胺中间体(2)，向产物2的THF溶液中加入HCl，在室温搅拌2 h，柱色谱分离得到化合物3。将化合物3、2,4,6-三氟苯甲酰氯和1,4-二氧六环混合并搅拌加热回流3 h，后处理得到目标化合物lasmiditan。合成路线见图2。

4 药理作用

与其他人类重组5-HT受体亚型和其他5-HT₁家族成员相比，lasmiditan对5-HT_{1F}具有强选择性，对5-HT_{1F}受体的亲和力(K_i)值为2.21 nmol/L，远高于其他5-HT受体。lasmiditan与受体结合亲和力的测试在人类重组5-HT受体亚型中进行，使用[35S]GTP γS结合实验方法，结果显示lasmiditan存在明显的不同于曲普坦类的活性，这与它的化学结构一致，无吲哚母核，而是吡啶基哌啶骨架，具有亲脂性，易于透过血脑屏障^[5]。

不像5-HT_{1B/1D}受体激动剂舒马曲坦，lasmiditan在浓度为100 μmol/L时不会引起兔基底隐静脉环收缩^[6]。在两个偏头痛的啮齿动物模型中，口服lasmiditan可有效地降低硬脑膜血浆蛋白外渗，有效剂量中位数(ID₅₀)值为20 mg/kg。该物质也可抑制核尾中三叉刺激诱导的c-fos表达，这是lasmiditan治疗偏头痛病理生理学的关键机制。在一项安慰剂

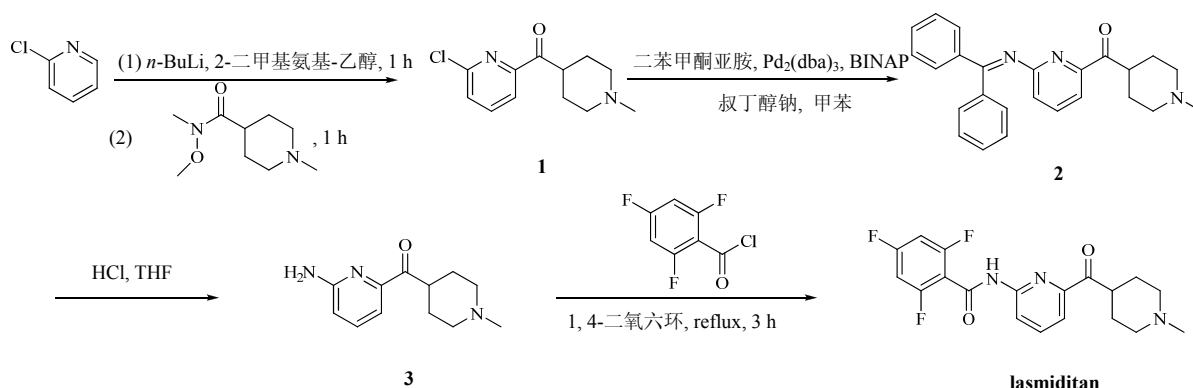


图2 lasmiditan的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of lasmiditan

对照、静脉给药的随机对照试验中, lasmiditan 给药剂量为 2.5~45 mg 时, 头痛缓解率与给药剂量间存在线性关系。lasmiditan 的给药剂量为 20 mg 时, 头痛缓解率为 64%, 而安慰剂的仅为 45%。口服 lasmiditan (50、100、200、400 mg) 的头痛缓解率均显著高于安慰剂组 ($P<0.05$)^[7]。

5 临床研究

5.1 I 期临床

到 2006 年为止, 礼来公司关于 lasmiditan 的 I 期临床研究结果均未出现不良反应。2015 年 3 月 CoLucid 制药公司开展了一项名为 NCT02233296 的 I 期临床研究, 旨在研究食物对单一剂量 lasmiditan 在健康受试者中药动学的影响。该研究中空腹和饱腹的健康受试者均服用 200 mg lasmiditan, 观察比较两组中 lasmiditan 的生物利用度, 其结果将于 2016 年 8 月公布^[8]。

在 I 期临床研究中, lasmiditan 50、200、400 mg 剂量组的不良反应发生率分别为 28%、31%~42%、64%, 其中常见不良反应包括疲劳和头晕, 尤其在 400 mg 剂量组中女性受试者的疲劳发生率高于男性; 其他不良反应还有感觉异常和嗜睡, 且本品口服给药后的感觉异常发生率低于静注给药。

5.2 II 期临床

在 5 个欧洲国家 43 个头痛中心开展了一项多中心、双盲、平行对照、剂量范围的 II 期临床研究, 旨在考察 lasmiditan 治疗急性偏头痛的有效性和耐受性。391 例患者随机分为 50、100、200、400 mg lasmiditan 组和安慰剂组, 主要终点为 2 h 内头痛缓解的剂量响应。结果表明 2 h 内的头痛缓解率和 lasmiditan 剂量间有很好的线性关系。与安慰剂相比, lasmiditan 各剂量组均能显著改善 2 h 内的头痛情况 ($P<0.05$)。随着剂量的增加, 不良反应率也明显增加, 一般均为轻至中度。lasmiditan 50、100、200、400 mg 组的不良反应发生率分别为 65%、72%、86%、84%, 而严重不良反应发生率分别为 20%、28%、39%、44%, 安慰剂组仅为 6%。而且最常见的不良反应大多与中枢神经系统有关, 如头晕、疲劳、眩晕、感觉异常、嗜睡等^[9]。

2006 年 10 月, 一项随机、安慰剂对照的 II 期临床研究 (NCT00384774) 中, 160 例来自德国、芬兰、荷兰的头痛患者被纳入研究, 主要评价剂量范围内 2 h 后的头痛缓解情况。结果表明 lasmiditan 是安全耐受的, 并且可以很好的缓解头痛。2008 年 9 月,

相似的结果也在伦敦举行的欧洲头痛和偏头痛治疗国际会议上进行公布。在一项安慰剂对照的随机试验中, 静脉注射 lasmiditan 2.5~45 mg, 结果表明头痛缓解率和静脉给药剂量间存在良好的线性关系。lasmiditan 20 mg 组的头痛缓解率为 64%, 而安慰剂组仅为 45%。该研究没有出现严重的不良反应, 其中最常见的不良反应为感觉异常^[10]。

5.3 III 期临床

2013 年 9 月, CoLucid 制药公司宣布了临床试验方案制定特许 (SPA) 确定的 lasmiditan 开展 III 期临床试验的协议。2013 年 10 月, lasmiditan 的 III 期临床研究主要集中在有心血管疾病风险、患有心血管疾病以及对曲普坦类药物没有足够反应的患者。

SAMURAI (NCT02439320) 是一项随机、双盲、安慰剂平行对照的 lasmiditan 的第一项 III 期临床研究。该试验纳入美国大约 70 个州的 1 483 例偏头痛患者, 分为 lasmiditan 100、200 mg 组和安慰剂组。主要终点为 2 h 后头痛缓解情况^[11]。SPARTAN (NCT02605174) 是一项随机、双盲、安慰剂对照的得到 FDA SPA 的 III 期临床研究。该试验正在从美国、英国和德国招募 2 226 例偏头痛患者, 包括有一种或多种心血管疾病风险、稳定的心血管疾病或冠状动脉疾病的患者, 分为 lasmiditan 50、100、200 mg 组和安慰剂组, 预计 2017 年 7 月完成研究^[12]。

GLADIATOR 是一项开放标签、长期的、关于 lasmiditan 治疗急性偏头痛的安全性研究。该试验正在招募参加过 SAMURAI 或 SPARTAN 研究的 2 580 例受试者。受试者将随机分为 lasmiditan 100、200 mg 组, 并且持续治疗 1 年。

6 安全性

迄今为止, 发现了 1 例严重的不良反应, 1 名妇女口服 lasmiditan 咀嚼片 (200 mg) 后 30 min 出现头晕症状, 1.5、4 h 的心电图显示心动过缓, 但是临床没有显示病理性发现, 第 2 天恢复正常并且出院。

一项 II 期临床研究中, lasmiditan 50、100、200、400 mg 组的不良反应发生率分别为 65%、72%、86%、84%, 而安慰剂组为 22%。由于 lasmiditan 具有较好的中枢神经系统渗透性, 其最常见的不良反应也大多与中枢神经系统有关, 如头晕和感觉异常。疲劳的发生率也随剂量的增加而增加, lasmiditan 50、100、200、400 mg 组的发生率分别为 12%、21%、21%、23%, 而安慰剂组仅为 2%^[9]。

在 lasmiditan 静脉给药研究中, lasmiditan 和安慰剂的不良反应发生率分别为 65%、43%。肢体沉重、头晕和感觉异常是最常见的不良反应。不良反应的数量随着剂量的增加而增加。lasmiditan 给药组短期的头晕发生率为 8%~50%, 与安慰剂组比较差异无统计学意义。安慰剂组不良反应发生率高的原因可能与静脉给药方式有关^[13]。

7 结语

随着生活节奏的加快, 偏头痛的发病率呈逐渐增加的趋势。目前用于治疗偏头痛的药物主要为曲坦类药物, 但由于该类物体会使血管收缩, 因此对于心脑血管和周围血管疾病患者禁用。曲坦类药物对中重度头痛患者的疗效显著降低。因此, 迫切需要开发新的急性期治疗药物。lasmiditan 是一种非曲坦类的 5-HT_{1F} 受体激动剂, 没有血管收缩活性, 其在治疗偏头痛中具有明显的优势, 但在未来的研究中需要寻找可以耐受的最大给药剂量。

参考文献

- [1] Pietrobon D, Moskowitz M A. Pathophysiology of migraine [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 365-391.
- [2] 5-HT_{1F} 受体激动剂类抗偏头痛药 Lasmiditan [J]. *药*
- [3] Reuter U, Israel H, Neeb L. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8(1): 46-54.
- [4] M·P·科亨, D·T·科尔曼, S·X·梁, 等. 用作 5-HT_{1F} 激动剂的吡啶酰基哌啶 [P]. 中国: 1642939A, 2005-07-20.
- [5] Yu A M. Indolealkylamines: biotransformations and potential drug-drug interactions [J]. *AAPS J*, 2008, 10(2): 242-253.
- [6] Nelson D L, Phebus L A, Johnson K W, *et al.* Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1159-1169.
- [7] Tfelt-Hansen P C, Olesen J. The 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials [J]. *J Headache Pain*, 2012, 13(4): 271-275.
- [8] CoLucid Pharmaceuticals. Food-effect study in healthy subjects [EB/OL]. (2015-03-09) [2016-06-16]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02233296>.
- [9] Färkkilä M, Diener H C, Géraud G, *et al.* Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(5): 405-413.
- [10] Tfelt-Hansen P C, Olesen J. The 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials [J]. *J Headache Pain*, 2012, 13(4): 271-275.
- [11] CoLucid Pharmaceuticals. Lasmiditan compared to placebo in the acute treatment of migraine: (SAMURAI) [EB/OL]. (2016-06-09) [2016-06-16]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439320>.
- [12] CoLucid Pharmaceuticals. Three doses of lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) compared to placebo in the acute treatment of migraine (SPARTAN) [EB/OL]. (2015-12-09) [2016-06-16]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605174>.
- [13] Ferrari M D, Färkkilä M, Reuter U, *et al.* Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan-a randomised proof-of-concept trial [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1170-1178.